

检测方法(特别是IHC方法)的限制。检测抗体和曲妥珠单抗靶点过度表达的直接或间接(FISH方法)的限制,仅提供一个方法排除曲妥珠单抗治疗的获益不可取。FISH阳性结果不能排除HER2过表达和从曲妥珠单抗治疗中潜在获益的可能。转移性乳腺癌(H0648)治疗中IHC和FISH检测与疗效结果的关系见表13。乳腺癌辅助治疗(NCCTG N9831和BO16348)中IHC和FISH检测与疗效结果的关系见表11。

评估胃癌中HER2过度表达和HER2基因扩增应使用被批准的检测方法,这一点对于胃癌尤为重要。这是由于胃和乳腺的组织病理学差异,包括不完全染色和染色中HER2基因过度表达。BO18255试验中阐述了基因扩增和蛋白质过度表达的相关性不如在乳腺癌中那样好。基于HER2基因扩增(BO18255试验)和蛋白质过度表达(IHC)检测结果的胃癌治疗结果见表18。

乳腺癌HER2过度表达或HER2基因扩增的患者曲妥珠单抗可以在使用准确和有效检测方法确定HER2过度表达或HER2基因扩增的患者中使用。HER2过度表达采用基于免疫组织化学(IHC)的固定肿瘤组织块评价法,HER2基因扩增采用固定肿瘤组织块的荧光原位杂交法(FISH)或染色体原位杂交法(CISH)。如果患者的HER2过度表达强度分数≥4,则IHC或FISH或CISH结果阳性,则符合曲妥珠单抗治疗要求。

推荐的评价(IHC染色类型)的分数系统如下:

分数	染色类型	HER2 阳性评估
0	无染色或仅有<10%的肿瘤细胞染色。	阴性
1+	可检测到>10%的肿瘤细胞染色为极淡/几乎观察不到,细胞中仅有少数细胞被染色。	阴性
2+	可检测到>10%的肿瘤细胞染色全部染色为弱到中等程度。	可疑
3+	可检测到>10%的肿瘤细胞染色为强染色。	阳性

一般情况下,如果每个肿瘤细胞HER2基因拷贝数与染色体17拷贝数之比大于或等于2,或者在无染色体17的情况下,如果每个肿瘤细胞HER2基因拷贝数≥4,则视为FISH阳性。一般情况下,如果大于50%的肿瘤细胞中的每个细胞HER2基因拷贝数超过5个,则视为CISH阳性。有关详细的检测方法和解释的操作指南,请参考FISH和CISH有效检测方法的说明书,也可以采用官方对HER2检测的建议。

如果采用任何其他方法评估HER2蛋白或基因表达,则必须在能够提供最先进有效检测方法的情况下实施。此方法必须具有足够的质量和精度,以检测出HER2过度表达,并且必须能够区分中等阳性(2+)和强阳性(3+)HER2过度表达之间的差异。

胃癌HER2过度表达和HER2基因扩增的检测
必须采用准确和有效的检测方法,HER2过度表达或HER2基因扩增,推荐IHC作为首选检测方法,如果无法准确检测HER2基因扩增,则必须采用增强型原位杂交法(SISH)和FISH检测法。但是,如果无法同时进行检测的生物学和分子学,则推荐使用SISH检测法,以确保检测方法的准确性和可获得性。在检测HER2基因扩增时,应使用配备专用仪器的实验室实施HER2检测。有关检测方法的结果和结果的解释,请参见所采用的HER2检测方法试验用患者的产品信息说明书。

在BO18255试验中,所见到的HER2阳性患者接受HER2阳性并加入组试验,基于该临床试验结果,有效性仅限于HER2蛋白水平最高患者,即IHC分数为3+,或IHC分数为2+且FISH结果阳性。在一项方比比较研究(DO08548试验),SISH和FISH检测法对胃癌患者的HER2基因扩增检测结果高度一致(95%)。

在采用IHC或IHC染色类型的固定模式,推荐的评价(IHC染色类型)的分数系统如下:

分数	无外源性切片 - 染色类型	任何样本 - 染色类型	HER2 阳性评估
0	无反应或者<10%的肿瘤细胞出现膜反应	任何肿瘤细胞无反应或者膜反应	阴性
1+	≥10%的肿瘤细胞出现极弱/几乎观察不到的膜反应; 细胞膜反应仅出现在部分细胞膜中	有成团的肿瘤细胞出现极弱/几乎观察不到的膜反应, 不考虑肿瘤细胞染色百分比	阴性
2+	≥10%的肿瘤细胞出现弱到中等程度的全部、部分、或外侧的膜反应	有成团的肿瘤细胞出现弱到中等程度的全部、部分、或外侧的膜反应, 不考虑肿瘤细胞染色百分比	可疑
3+	≥10%的肿瘤细胞出现很强的全部、部分、或外侧的膜反应	有成团的肿瘤细胞出现很强的全部、部分、或外侧的膜反应, 不考虑肿瘤细胞染色百分比	阳性

一般情况下,如果每个肿瘤细胞HER2基因拷贝数与染色体17拷贝数之比大于或等于2,则视为SISH或FISH阳性。

高危和辅助治疗的能力
曲妥珠单抗对手术操作机器的能力有轻度影响,治疗过程中可能出现头晕和嗜睡(见不良反应)。出现延迟相关反应(见注意事项)项下“延迟相关反应”)的患者在症状完全消退前不得驾车或操作机器。

孕产妇及哺乳期妇女用药
妊娠期妇女应避免使用曲妥珠单抗,只有在对患者的潜在获益远大于对胎儿的风险在危险时才可使用曲妥珠单抗治疗。

有报道在上市后临床中,怀孕期间使用曲妥珠单抗的孕妇出现羊水过少,某些病例还引起致死性肺炎(参见药物动力学)。告知已孕患者曲妥珠单抗治疗期间及治疗结束后7个月内应采取有效的避孕措施(参见药物动力学)。告知已孕患者对胎儿有育的可能性。如果孕妇使用曲妥珠单抗治疗,或者患者在曲妥珠单抗治疗期间或治疗后曲妥珠单抗治疗7个月内怀孕,多学科专业人员应对其进行密切监测,告知曲妥珠单抗是否影响生殖能力。在动物生殖实验中,没有证据表明本品产品损害生育力或对胎儿有害。

曲妥珠单抗上市,报告了妊娠期妇女使用曲妥珠单抗或联合化疗治疗时发生羊水过少以及羊水过少序列;表现为羊水过少、胎盘早剥和新生儿死亡。在一项前瞻性研究中,有少数患者停用曲妥珠单抗后羊水指数增加,有19%患者羊水指数改善。在重复曲妥珠单抗治疗时,羊水过少复发。对于妊娠期妇女使用曲妥珠单抗治疗的妇女,应监测是否发生羊水过少,如果发生羊水过少,则应在合适的孕龄至专科医院医生指导下进行相应检查和监测;静脉补液对曲妥珠单抗治疗时发生的羊水过少的疗效尚不确定。

生殖毒性在怀孕期间,按母体的维持剂量(2mg/kg)的25倍剂量给药,尚无有证据表明对胎儿有害。然而,当评价对于人的生殖毒性的风险时,由类似动物HER2受体的形成在正常胚胎发育的重要性和缺乏此受体的突变小鼠胚胎死亡的情况是要考虑在内的。妊娠早期(孕龄20~50天)和晚期(孕龄120~152天)观察到小鼠胚胎死亡过盛。

目前还不知道孕妇使用曲妥珠单抗是否对生育能力或者对胎儿有损害,动物生殖研究显示没有证据表明孕妇使用曲妥珠单抗对生殖能力或者对胎儿有损害。

哺乳期妇女
尚不清楚曲妥珠单抗是否能分泌到人乳汁中,由于人免疫球蛋白(IgG)可分泌到人乳汁中,对婴儿的潜在伤害未知,所以曲妥珠单抗治疗期间应避免哺乳。已给予25倍剂量维持剂量(2mg/kg)的抗体不能大量进入到新生儿或胎儿体内循环中。

在妊娠期进行一项研究,妊娠120~150天时静脉输液给予25倍人类似物维持剂量(2mg/kg)的曲妥珠单抗,在妊娠中期使用曲妥珠单抗可分泌到产后乳汁中;子宫内暴露于曲妥珠单抗及聚糖血清曲妥珠单抗性,对其出生后1个月内生长发育无任何不良影响。

由于许多药物能分泌到入乳汁且曲妥珠单抗有可能导致哺乳期婴儿发生严重不良反应,因此,应根据曲妥珠单抗的7个月洗脱期和对母体的重要性两方面决定是否停止哺乳或停止曲妥珠单抗治疗。

[LJ]儿童用药
小于18岁患者使用本品的安全性和疗效尚未确定。

[老年用药]
在接受了转移性乳腺癌治疗(H0648和H0649)或辅助治疗(NSABP B31和NCCTG N9831)的患者中,已有306例年龄在65岁以上的老年患者使用了曲妥珠单抗治疗(其中,乳腺癌患者治疗有253例,转移性乳腺癌患者133例)。老年患者不会发生的危险性均高于年轻患者。由于曲妥珠单抗作为乳腺癌辅助治疗的I期临床试验的设计不同和数据收集策略的局限性,不能判断老年患者中曲妥珠单抗的毒性是否不同于年轻患者。已报道的临床经验也不能充分说明,在转移性乳腺癌治疗和乳腺癌辅助治疗中,老年患者曲妥珠单抗的疗效改善(总缓解率,疾病进展时间,总生存期,无病生存期)是否不同于所观察的年龄小于65岁的患者。

[肾功能不全患者]
曲妥珠单抗的PK/PD药理学分析显示,肾功能不全对曲妥珠单抗的处置无影响。

[药物相互作用]
尚未在人体中进行曲妥珠单抗的药物相互作用研究。临床试验显示本品与其它药物合并用药时,未观察到临床意义的相互作用(参见【用法用量】)。

在临床研究中,曲妥珠单抗与紫杉醇联用时,曲妥珠单抗血清清除率相对提高1.5倍。在药物相互作用研究中,曲妥珠单抗联用时,多西他赛和紫杉醇的药代动力学没有发生改变。

在曲妥珠单抗与多西他赛、卡铂、阿司唑啉联合用药的研究中,这些药物及曲妥珠单抗的药代动力学都没有发生改变。

曲妥珠单抗不改变紫杉醇和多柔比星(及其主要代谢物α-羟基紫杉醇(POH)和阿霉素(DOL))的浓度。

生物活性活性可增加一种多柔比星代谢物(7-脱氧-13-二羟基多柔比星,DTD)的总暴露量。DTD的生物学活性可能随血清浓度升高而增强,紫杉醇和多柔比星存在时,也没有观察到曲妥珠单抗浓度的改变。

药物相互作用的研究还评估了卡培他滨和顺铂与或不与曲妥珠单抗合并用药的药代动力学(PK)。卡培他滨的PK参数显示,卡培他滨生物活性代谢物(5'-DFUR)的PK参数显示,曲妥珠单抗合并用药对曲妥珠单抗联合用药的影响,然而,当与曲妥珠单抗联合用药时,卡培他滨显示出更高浓度的稳态半衰期。该药代动力学研究不受卡培他滨联合用药或卡培他滨+曲妥珠单抗联合用药的影响。该试验未对曲妥珠单抗的药代动力学进行评估。

人体临床试验中未使用过过量曲妥珠单抗。未尝试过过量剂量=10mg/kg。

[临床药理学]
药代动力学
在群体药代动力学模型分析中,采用来自18项I、II和III期试验,接受曲妥珠单抗静脉注射治疗的1582例接受者的非线性数据,对曲妥珠单抗的药代动力学进行了评价。采用二室模型,基于来自中央室的平行线性消除途径描述了曲妥珠单抗的浓度-时间曲线。由于是非线性消除途径,总清除率随着浓度降低而升高。乳腺癌(MBC/EC)的线性清除率为0.127L/日,乳腺癌患者的大室清除率参数中,最大清除率(V_{max})为8.81mg/d,米氏常数(K_m)为8.92mg/L,乳腺癌患者的中央室容积为2.62L,胃底(AGC)患者为3.63L。

表9(第1周)和表10(稳态)给出了批准的每周给药方案和3周给药方案治疗后乳腺癌和胃癌患者中群体药代动力学预测的暴露量(5%-95%百分位数)和PK参数结果在临床相关浓度(C_{max}和C_{min})下的结果。

表9乳腺癌和胃癌患者中静脉给药方案的群体药代动力学预测的暴露量结果(5%-95%百分位数)

给药方案	原发肿瘤类型	N	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)
8mg/kg + 6mg/kg 3周给药	MBC/ECB	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
4mg/kg + 2mg/kg 每周给药	AGC	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1936)
	MBC/ECB	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

表10乳腺癌和AGC患者中曲妥珠单抗静脉给药方案的群体药代动力学预测的暴露量结果(5%-95%百分位数)

给药方案	原发肿瘤类型	N	C _{min,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	达稳态时间(周)	稳态时的总CL (L/日)
8mg/kg + 6mg/kg 3周给药	MBC/ECB	1195	47.4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0.173-0.283
	AGC	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557-2875)	9	0.189-0.337
4mg/kg + 2mg/kg 每周给药	MBC/ECB	1195	66.1 (14.9-142)	109 (51.0-209)	1765 (647-3578)	12	0.201-0.244

肾功能不全的患者
没有在肾功能不全的患者中进行具体的药代动力学研究。在群体药代动力学分析中显示,肾功能不全不影响曲妥珠单抗的处置。

老年人
年龄对曲妥珠单抗的处置没有显示出影响。

[临床药理学]
乳腺癌辅助治疗
在对两项随机、开放性临床试验(试验NSABP B31和试验NCCTG N9831,研究方案规定的最终生存期分析中共有4063名患者)中,第三项随机、开放性临床试验(试验BO16348,比较一年曲妥珠单抗治疗与观察组的最终无病生存期分析中共有3386名患者)及第四项随机、开放性临床试验(试验BCIRG006,共2222例患者)进行的合并分析中,评价了曲妥珠单抗在接受辅助化疗治疗HER2过表达乳腺癌的女性中的安全性和有效性。

临床试验NSABP B31和NCCTG N9831中,乳腺癌患者表现出HER2阳性(IHC检测示3+)或基因扩增(FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。

在BO16348试验中,乳腺癌患者必须中心实验室表现出HER2阳性(IHC或FISH+)或扩增(FISH)。在双盲阴性患者中,乳腺癌分期须经≥2次检测才能显示HER2阳性或HER3+或扩增(FISH)(由FISH检测为阳性)。HER2检测在随机分组前由中心实验室确认(NCCTG N9831)或被用于参考实验室完成(NSABP B31)。有症状的、有异常心电图、放射学左室射血分数减低的活性心脏病患者不能控制的高血压(舒张压<100mmHg或收缩压>200mmHg)患者不得入组。

患者随机(1:1)接受多柔比星和环磷酰胺序贯紫杉醇(AC-紫杉醇)或多柔比星加曲妥珠单抗(AC-紫杉醇+曲妥珠单抗)治疗。在二个试验中,患者接受了4个21天疗程的紫杉醇60mg/m²环磷酰胺600mg/m²的治疗。在NSABP31中,紫杉醇每周(80mg/m²)或每3周(175mg/m²)给药一次,为期12周;在NCCTG N9831中,紫杉醇按每周方案给药,曲妥珠单抗以4mg/kg的初始剂量在紫杉醇起始治疗当日给药,之后每周以2mg/kg的维持剂量给药,连续52周。出现充血性心力衰竭或持续性/复发性左室射血分数下降时,应永久性或中止曲妥珠单抗治疗(参见【用法用量】)。如果给予射血分数,应在完成化疗后开始,从随机化或PR阳性患者中接受紫杉醇治疗。联合化疗分析的主要终点是无病生存期(DFS),定义为:疾病复发/进展/出现复发/死亡,乳腺癌患者、原发性乳腺癌或死亡的时间。

共3752例患者纳入上述试验的联合有效性分析。在中位2.0年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组的DFS、联合分析中预先计划的最终OS分析包括4063例患者,进行该分析的时间为8.3年随访后,AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组发生707例死亡事件。合并分析NSABP B31的两组及试验NCCTG N9831三个研究组中的两组,进行有效性分析,主要DFS分析包括499例患者,中位年龄为49岁(范围:22-80岁);69%为女性;84%的患者为白人,7%为黑人,4%为西班牙人,4%为亚洲人/太平洋岛民。转移特征包括65%为浸润性导管癌,38%为T1,91%为淋巴结受累,27%为中度病理,66%为高肿瘤,53%为ER+/或PR+肿瘤。在中位3.3年随访后,有效性可评价人群AC-紫杉醇+曲妥珠单抗组患者的入组统计学和基线特征相似。